

Second generation endometrial ablation

Citation for published version (APA):

Penninx, J. P. M. (2013). *Second generation endometrial ablation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130626jp>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130626jp](https://doi.org/10.26481/dis.20130626jp)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Second generation endometrial ablation

PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit Maastricht,
op gezag van de Rector Magnificus, Prof. dr. L.L.G. Soete,
volgens het besluit van het College van Decanen,
in het openbaar te verdedigen
op woensdag 26 juni 2013 om 14.00 uur

door

Josien Petronella Maria Penninx

Promotores: Prof. dr. R.F.P.M. Kruitwagen
Maastricht Universitair Medisch Centrum
Prof. dr. B.W.J. Mol
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Copromotor: Dr. M.Y. Bongers
Máxima Medisch Centrum, Veldhoven

Samenvatting

Hevig menstrueel bloedverlies is een belangrijk gezondheidsprobleem voor premenopauzale vrouwen. De incidentie varieert van 9% tot 22%. Menorragie wordt gedefinieerd als een regelmatige cyclus met hevig bloedverlies tijdens de menstruatie in combinatie met een lange duur van de menstruatie. Klinisch wordt menorragie gedefinieerd als maandelijks meer dan 80 ml bloedverlies. De afgelopen jaren heeft er een verandering plaats gevonden in terminologie, omdat er sprake was van een grote variatie waarin de termen abnormaal uterien bloedverlies, menorragie en dysfunctioneel uterien bloedverlies werden gebruikt. Er werd voorgesteld om abnormaal uterien bloedverlies als overkoepelende term te gebruiken, om alle vormen van symptomatisch bloedverlies tijdens de menstruatie of tijdens de menstruatiecycclus te beschrijven. Hevig menstrueel bloedverlies (HMB) werd voorgesteld al een geschikte vervanger van de term menorragie.

HMB heeft grote invloed op het fysieke, sociaal economisch en psychologisch welzijn van de vrouw. Wanneer de medicamenteuze behandeling niet helpt of een vrouw dit niet wenst, kunnen chirurgische interventies, zoals een endometriumablatie of een uterusextirpatie worden overwogen. Bij 30-40% van de patiënten wordt ter behandeling van het HMB een uterusextirpatie verricht. De tevredenheid na een uterusextirpatie is meestal hoog met hoge scores op kwaliteit van leven, maar het blijft een grote chirurgische behandeling met een complicatierisico tot 43%. Patiënt preferentie studies laten zien dat vrouwen het belangrijk vinden om hun uterus te behouden. Ze hebben een sterke voorkeur om een uterusextirpatie te voorkomen, maar wanneer zij een uterusextirpatie hebben gehad zijn ze meestal wel tevreden. Een alternatief voor een uterusextirpatie in de behandeling van HMB is een endometriumablatie. Het is een relatief kleine chirurgische procedure waarbij de uterus behouden blijft, maar toch het menstrueel bloedverlies wordt gereduceerd.

Endometriumablaties

De endometriumablatie werd geïntroduceerd in de jaren tachtig. Tijdens een endometriumablatie wordt de basale laag van het endometrium verwijderd of beschadigd. Het endometrium kan dan niet meer reageren op hormonale stimuli en hierdoor reduceert het menstrueel bloedverlies. De eerste endometriumablaties werd verricht met behulp van een hysteroscopie. Zij worden eerste generatie endometriumablaties genoemd. De eerste generatie endometriumablatie technieken waren, laserablatie, transcervicale resectie van het endometrium (TCRE) en de rollerball ablatie. Na de introductie van de endometriumablatie was er een sterke reductie in het aantal verrichte uterusextirpaties. Maar de eerste generatie endometriumablatie technieken vereisen training en hebben een lange leercurve. Daarnaast hebben zij nog een ander groot nadeel. Glucose en Sorbitol worden beiden gebruikt als distensievloeistof tijdens de hysteroscopische endometriumablatie. Daarbij is een risico op absorptie van de distensievloeistof aanwezig. Als gevolg hiervan kan hyponatriemie, waterintoxicatie, cerebraal oedeem of overvulling ontstaan wat kan leiden tot een fatale hyponatremische encefalopathie. Daarom werden het afgelopen decennium tweede generatie niet-hysteroscopische technieken ontwikkeld, die deze nadelen niet hadden. Destructie van het endometrium bij de belangrijkste 'blinde' endometriumablatie methoden wordt bereikt door radiogolven

(Microsulis®), hete vloeistof in een ballon (Thermachoice®, Cavaterm®, Thermablate®), bipolaire radiofrequente weerstand gecontroleerde energie (NovaSure®) en vrije vloeistof met een hoge temperatuur (Hydrothermablator®). De tweede generatie endometriumablatie technieken zijn veiliger, technisch simpeler en sneller te verrichten dan de eerste generatie technieken en omvatten een kortere opname in het ziekenhuis.

Na introductie van de endometriumablatie werd deze verricht op de operatiekamer met algehele anesthesie of spinaalanesthesie. Jaren later werd de endometriumablatie ook op de poliklinische operatiekamer verricht met een paracervicaal block, maar wel gecombineerd met intraveneuze sedatie. In één studie, waarin de ThermoChoice® en NovaSure® werden vergeleken, werd de intra-operatieve en postoperatieve pijn gemeten. Tijdens en na de behandeling met de NovaSure® gaven patiënten significant lagere pijnscores dan na de ThermoChoice®. Deze data ondersteunden het idee dat deze procedure een poliklinische behandeling zou kunnen worden met alleen lokaalanesthesie (paracervicaal block).

In dit proefschrift zullen de prognostische factoren voor het succes van een endometriumablatie worden behandeld, tevens worden de resultaten van verschillende tweede generatie endometriumablatie technieken, verricht op de operatiekamer en polikliniek, beschreven.

In **hoofdstuk 1** staat het doel van dit proefschrift beschreven. Dit doel is aan de hand van vijf vragen geformuleerd:

1. Wat zijn de prognostische factoren aan de hand waarvan het succes van een endometriumablatie kan worden voorspeld in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies?
2. Wat is de effectiviteit van bipolaire endometriumablatie in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies in vergelijking met hydrothermablatie, voor wat betreft amenorroe, tevredenheid, het aantal re-interventies en kwaliteit van leven na 12 maanden en 5 jaar follow-up?
3. Is het veilig en acceptabel om een bipolaire endometriumablatie op de polikliniek te verrichten met een paracervicaal block?
4. Wat is effectiviteit van bipolaire endometriumablatie in vergelijking met ballon endometriumablatie, in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies, voor wat betreft amenorroe, pijn, tevredenheid en kwaliteit van leven?
5. Welke endometriumablatie techniek(en) heeft/hebben de voorkeur in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies?

Hoofdstuk 2 onderzoekt factoren die invloed kunnen hebben op het slagen van de endometriumablatie in de behandeling van HMB, met speciale aandacht voor de sectio Caesarea in de anamnese.

Wat zijn de prognostische factoren aan de hand waarvan het succes van een endometriumablatie kan worden voorspeld in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies?

In een patiënt-controle studie werden patiënten vergeleken waarbij het resultaat van de endometriumablatie was geslaagd met patiënten waarbij de endometriumablatie niet was geslaagd. Patiënten met een niet geslaagde ablatie werden geïnccludeerd als er een uterusextirpatie was verricht in verband met persisterend HMB na de endometriumablatie. Een succesvolle ablatie werd gedefinieerd als een ablatie voor HMB waarna geen uterusextirpatie werd verricht en de patiënt tevreden was met het resultaat. De patiënten en controles werden geïdentificeerd uit het chirurgisch registratiesysteem in het Máxima Medisch Centrum, tussen januari 1999 en januari 2009. De patiënten waren vrouwen die een endometriumablatie en een uterusextirpatie hadden ondergaan. De controles hadden alleen een endometriumablatie gehad. Uit de medische status werd de klinische voorgeschiedenis achterhaald, de patiënt karakteristieken op het moment van de endometriumablatie, gegevens van de endometriumablatie en de follow-up van elke patiënt.

We vergeleken 76 patiënten met 76 controles. Binnen de patiënten hadden 12 vrouwen een sectio Caesarea in de anamnese versus 15 in de controle groep (15.8% versus 19.7%; odds ratio (OR) 0.76; 95% CI 0.3–1.8). Voorspellende factoren voor het falen van de endometriumablatie waren de aanwezigheid van dysmenorroe (OR 3.0; 95% CI 1.5–6.1), een submucosus myoom (OR 3.2; 95% CI 1.5–6.8) en de uteruslengte (per cm OR 1.3; 95% CI 1.0–1.6). De aanwezigheid van tussentijds vaginaal bloedverlies, een sterilisatie in de voorgeschiedenis en de leeftijd waren niet geassocieerd met het falen van de endometriumablatie.

Concluderend lijkt de sectio Caesarea in de voorgeschiedenis niet geassocieerd met een hogere kans op falen van de endometriumablatie, maar de aanwezigheid van dysmenorroe voor de behandeling, een submucosus myoom en een grote sondelengte zijn wel geassocieerd met een hogere kans op falen van de endometriumablatie. Dit is belangrijk om mee te nemen in de counseling van de patiënt die een endometriumablatie overweegt.

Wat is de effectiviteit van bipolaire endometriumablatie, in vergelijking met hydrothermablatie, in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies, voor wat betreft amenorroe, tevredenheid, het aantal re-interventies en kwaliteit van leven, na 12 maanden en 5 jaar follow-up?

De hoofdstukken 3, 4 en 5 bespreken het antwoord op deze tweede vraag.

In Hoofdstuk 3 worden de resultaten van een dubbelblinde gerandomiseerde studie gepresenteerd waarin de effectiviteit van twee tweede generatie endometriumablatie technieken wordt vergeleken in de behandeling van HMB, de bipolair radiofrequente weerstand gecontroleerde endometriumablatie (NovaSure®) en de hydrothermablatie (HTA®). Patiënten werden geïnccludeerd tussen maart 2005 en augustus 2007. De primaire uitkomst was amenorroe. Secundaire uitkomsten waren tevredenheid en het aantal re-interventies.

Er werden 160 vrouwen geïnccludeerd in de studie, 82 vrouwen werden gerandomiseerd voor

een bipolaire ablatie en 82 voor een hydrothermablatie. Er traden geen complicaties op. Na 12 maanden was het percentage patiënten met een amenorroe 47% (35/75) in de bipolaire groep en 24% (17/71) in de hydrotherm groep (RR 2.0, 95% CI 1.2-3.1). In de bipolaire groep was 87% (65/75) van de patiënten zeer tevreden met het resultaat van de behandeling, vergeleken met 68% (48/71) in de hydrotherm groep (relatief risico (RR) 1.3, 95% CI 1.03-1.6). Het relatief risico om een re-interventie te moeten ondergaan in de bipolaire groep vergeleken met de hydrotherm groep was 0.29 (95% CI 0.12 to 0.67), voor een uterusextirpatie was het relatief risico 0.49 (95% CI 0.15-1.5).

Concluderend geeft het bipolaire endometriumablatie systeem betere resultaten dan de hydrothermablatie in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies. De bipolaire groep heeft namelijk een hoger percentage amenorroe, minder re-interventies en meer patiënten zijn tevreden met het resultaat van de behandeling.

Hoofdstuk 4 evalueert de 5-jaars follow-up van de studie beschreven in hoofdstuk 3, waarin de bipolaire endometriumablatie en hydrothermablatie worden vergeleken in de behandeling van HMB. Vijf jaar na de behandeling werd een vragenlijst naar alle deelnemers verstuurd om het percentage amenorroe, re-interventies en patiënt tevredenheid te registreren.

Vijf jaar na de endometriumablatie had 90% van de vrouwen in de bipolaire groep de vragenlijst ingevuld versus 83% in de hydrotherm groep. Het percentage amenorroe was 55% in de bipolaire groep en 35% in de hydrotherm groep (RR 1.5, 95% CI 1.05-2.3). Het aantal re-interventies was 11 versus 23 (RR 0.43, 95% CI 0.23-0.80). In de bipolaire groep waren significant meer vrouwen tevreden met het resultaat van de behandeling dan in de hydrotherm groep.

De resultaten van deze follow-up studie laten zien dat bipolaire ablatie voordelen heeft ten opzichte van hydrotherm ablatie. De bipolaire groep heeft namelijk een hoger percentage amenorroe, minder re-interventies en meer patiënten zijn tevreden met het resultaat van de behandeling vijf jaar na de endometriumablatie. De bipolaire ablatie is dus effectiever in de behandeling van HMB dan de hydrothermablatie.

Hoofdstuk 5 rapporteert de kwaliteit van leven van de patiënten uit de gerandomiseerde studie zoals beschreven in hoofdstuk 3 en 4. De kwaliteit van leven werd beoordeeld en vergeleken tussen beide groepen. Patiënten vulden verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten in voor de behandeling, en 4 weken, 6 maanden, 12 maanden en 5 jaar na randomisatie. De algemene gezondheidstoestand vragenlijst (SF-36), Euroqol en de menorrhagie vragenlijst (Shaw) werden voor randomisatie, en tijdens elk follow-up bezoek ingevuld om de kwaliteit van leven te evalueren. De menorrhagie uitkomst vragenlijst (MOQ) werd ingevuld 4 weken, 6 maanden en 12 maanden na de behandeling.

De kwaliteit van leven liet een significant tijdseffect zien in alle vragenlijsten, zowel de algemene als ziektespecifieke vragenlijsten. Geen van de kwaliteit van leven dimensies liet een significant behandel-effect tussen de groepen zien, of een interactie tussen tijd en behandeling. Een behandel-effect, dus een hoger percentage amenorroe en tevredenheid, liet geen kwaliteit van leven voordelen zien.

Hoofdstuk 6 beschrijft een prospectieve cohort studie die de veiligheid en geschiktheid van de bipolaire endometriumablatie met lokaalanesthesie onderzoekt. Dit beantwoordt de derde vraag.

Is het veilig en acceptabel om een bipolaire endometriumablatie op de polikliniek te verrichten met een paracervicaal block?

Vrouwen die een bipolaire endometriumablatie (NovaSure®) wilden ondergaan op de poliklinische operatiekamer (POK) met een paracervicaal block, werden geïnccludeerd in de studie. Wij registreerden de pijnscore (visueel analoge schaal), patiënt tevredenheid tijdens en na de behandeling, of patiënten de behandeling op de POK acceptabel vonden en het percentage amenorroe 6 weken na de behandeling.

Er werden 33 patiënten behandeld met de bipolaire endometriumablatie. Er traden geen complicaties op tijdens de procedure of postoperatief. Van de 33 patiënten vonden 28 patiënten (85%) de ablatie met lokaalanesthesie op de POK acceptabel. Vierentwintig uur na de behandeling rapporteerden 23 van de 33 patiënten (70%) dat zij pijn vrij waren en 10 patiënten hadden milde pijn. Twintig vrouwen hadden een amenorroe (61%) en 13 een hypomenorroe (39%). Alle patiënten waren tevreden met het resultaat van de behandeling en zouden het aanraden aan een vriendin.

Hieruit concluderend lijkt de bipolaire endometriumablatie verricht met lokaalanesthesie op de POK een veilige en werkzame procedure.

Wat is effectiviteit van de bipolaire endometriumablatie in vergelijking met ballon endometriumablatie, in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies, voor wat betreft amenorroe, pijn, tevredenheid en kwaliteit van leven?

Hoofdstuk 7 presenteert de resultaten van een multicenter dubbel blind gerandomiseerde studie waarin de effectiviteit van twee tweede generatie endometriumablatie technieken wordt vergeleken, bipolaire radiofrequente endometriumablatie (NovaSure®) en ballon endometriumablatie (Thermaplate®).

Patiënten werden geïnccludeerd van maart 2009 tot december 2011. Vrouwen met HMB werden willekeurig gepland voor een bipolaire of een ballon endometriumablatie. De procedure werd verricht op de POK met een paracervicaal block. De primaire uitkomst was amenorroe. De secundaire uitkomsten waren pijn tijdens en na de behandeling, tevredenheid, kwaliteit van leven en het aantal re-interventies.

Er werden 104 vrouwen geïnccludeerd, 52 ondergingen de bipolaire ablatie en 52 de ballon ablatie. Er traden geen complicaties op. De gemiddelde pijnscore (visueel analoge schaal) van de totale procedure was 7.1 in de bipolaire groep en 7.4 in de ballon groep ($P < .577$). Na 12 maanden was het percentage amenorroe 60% (29/48) in de bipolaire groep en 27% (12/45) in de ballon groep (RR 2.3, 95% CI 1.3 tot 3.9). 94% (45/48) van de patiënten in de bipolaire groep was tevreden met het resultaat van de behandeling versus 80% (36/45) in de ballon groep (RR 1.2, 95% CI 1.0 tot 1.4). Het aantal re-interventies was 5/52 (10%) in de bipolaire groep en 6/52 (12%) in de ballon groep (RR 1.02, 95% CI 0.9 tot 1.2). De kwaliteit van leven werd berekend met behulp van de menorrhagia vragenlijst

score (Shaw). Er werd een significant tijdseffect gevonden ($P < .001$). De Shaw score was significant hoger in de bipolaire groep 12 maanden na de behandeling. ($P = .025$).

Beide tweede generatie endometrium ablatie technieken verricht in deze studie zijn veilig en makkelijk uit te voeren op de POK met een paracerviaal block. Maar, gebaseerd op de resultaten van deze gerandomiseerde studie, blijkt de bipolaire endometriumablatie een hoger percentage amenorroe, patient tevredenheid en een hogere score op kwaliteit van leven te geven.

Welke endometriumablatie techniek(en) heeft/hebben de voorkeur in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies?

In **Hoofdstuk 8** wordt een systematische review gerapporteerd waarin de werkzaamheid, veiligheid en aanvaardbaarheid van verschillende methoden om het endometrium te beschadigen worden vergeleken, in premenopauzale vrouwen met HMB. Voor deelname aan de review kwamen gerandomiseerde gecontroleerde studies in aanmerking waarin verschillende endometriumablatie technieken werden vergeleken bij vrouwen met HMB zonder intra-uteriene afwijkingen. De uitkomsten waren reductie van HMB, verbetering van kwaliteit van leven, tevredenheid met het resultaat, complicaties en re-interventies zoals verdere chirurgische behandeling (incl. uterusextirpatie). Vijfentwintig studies (4040 vrouwen met een studiegrootte variërend van 20 tot 372) werden geïnccludeerd in de review.

Concluderend is het systematisch vergelijken van verschillende individuele endometriumablatie methoden met de 'gouden standaard' eerste generatie technieken moeilijk. Dit komt door de snelle ontwikkeling van nieuwe methoden van endometriumdestructie. De meeste nieuwe technieken zijn technisch makkelijker te verrichten dan de hysteroscopische methoden, maar technische problemen met de nieuwe apparatuur moeten nog opgelost worden.

De bestaande studies laten wel zien dat het aantal geslaagde ablaties, de tevredenheid en complicaties van de nieuwe technieken vergelijkbaar zijn met de hysteroscopische technieken.

Hoofdstuk 9 tenslotte geeft een algemene beschrijving van de resultaten uit dit proefschrift, beschrijft de klinische implicaties en bevat aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.